

蛇毒血凝酶膀胱冲洗及灌注对前列腺电切术后止血的疗效

丁森泰¹, 赵鹏¹, 吕家驹¹, 邢乃栋¹, 牛志宏¹, 孙慧², 吴海虎¹, 孙鼎琪¹

(山东大学附属省立医院 1. 泌尿外科, 2. 检验科, 济南 250021)

摘要: 目的 探讨蛇毒血凝酶膀胱冲洗及灌注在经尿道前列腺电切术(TURP)后的止血效果。方法 2010年3月~2012年3月经筛选后69例接受TURP术患者随机分为3组,所有患者术后均行常规生理盐水持续膀胱冲洗。其中膀胱灌注组20例,蛇毒血凝酶6U加入生理盐水60mL术后膀胱保留灌注20min,2次/d,共3d;膀胱冲洗组23例,蛇毒血凝酶10U加入生理盐水100mL膀胱冲洗,2次/d,共3d;其余26例患者为对照组,仅行生理盐水持续膀胱冲洗。记录3组患者术后前3天出血量并进行统计分析,观察凝血功能及不良反应。结果 3组间患者年龄、前列腺体积、手术时间差异均无统计学意义,且各组患者无明显凝血功能改变及并发症发生。膀胱灌注组、膀胱冲洗组术后3d总出血量与对照组比较明显减少($P < 0.05$);膀胱灌注组与冲洗组之间术后前3d总出血量和每天出血量之间无明显差异。结论 蛇毒血凝酶局部用药能有效减少TURP术后出血,安全性好。

关键词: 蛇毒血凝酶;膀胱冲洗;膀胱灌注;经尿道前列腺电切术;止血

中图分类号: R607.3

文献标志码: A

Hemostatic effect of hemocoagulase used in bladder irrigation and intravesical instillation after transurethral resection of the prostate

DING Sen-tai¹, ZHAO Peng¹, LÜ Jia-ju¹, XING Nai-dong¹, NIU Zhi-hong¹,
SUN Hui², WU Hai-hu¹, SUN Ding-qi¹

(1. Department of Urology, 2. Department of Clinical Laboratory, Provincial Hospital Affiliated to Shandong University, Jinan 250021, China)

Abstract: Objective To evaluate the hemostatic effect of hemocoagulase used in bladder irrigation and intravesical instillation after transurethral resection of the prostate (TURP). **Methods** From March 2010 to March 2012, 69 selected patients who underwent TURP were randomly divided into three groups, and all patients were administrated with postoperative continuous bladder irrigation using NS conventionally. 20 cases in the intravesical instillation group were given postoperative intravesical instillation using 6 U hemocoagulase in 60 mL NS for 20 min, bid for 3 d. 23 cases in the bladder irrigation group were given bladder irrigation using 10 U hemocoagulase in 100 mL NS, bid for 3 d. The rest of 26 patients were assigned to the control group with continuous bladder irrigation using normal saline (NS). The bleeding volumes in the 3 days after surgery of the 3 groups were recorded and analyzed by using SPSS16.0 software and the coagulation function and adverse effects were observed. **Results** There was no significant difference of patients' age, prostate volume or operation time among the three groups, additionally, no obvious coagulant function change and complications occurred in the patients of the three groups. Compared with that of the control group, the total bleeding volumes of the postoperative 3 days in the experimental groups of hemocoagulase were significantly reduced ($P < 0.05$). However, for 3 days' total or each day's blood bleeding volume, no significant difference was observed between the

收稿日期: 2012-05-27

基金项目: 山东省自然科学基金(Y2006C71; ZR2011HQ027); 济南市科技发展计划(201121060)。

作者简介: 丁森泰(1981-)男,博士,主治医师,主要从事泌尿系肿瘤及男科学的基础与临床研究。E-mail: dingsentai@126.com

通讯作者: 吕家驹(1964-)男,教授,博士生导师,主要从事泌尿系肿瘤和男科学研究。E-mail: Kyoto2310@sina.com

bladder irrigation group and the intravesical instillation group. **Conclusion** Local application of hemocoagulase was effective and safe in reducing postoperative bleeding after TURP.

Key words: Hemocoagulase; Bladder irrigation; Intravesical instillation; Transurethral resection of the prostate; Hemostasis

经尿道前列腺电切术(transurethral resection of the prostate, TURP)是治疗良性前列腺增生症(benign prostatic hyperplasia, BPH)的“金标准”^[1],术后出血是其重要并发症之一^[2]。蛇毒血凝酶在临床上主要用于治疗出血性疾病或出血状态,其静脉给药治疗出血性疾病已有大量报道,且疗效肯定^[3-6],但是外科手术术野局部给药的经验缺乏,相关研究较少。因此,本研究采用前瞻性随机分组对照的方法对TURP术后局部蛇毒血凝酶膀胱冲洗及灌注止血疗效及安全性进行观察。

1 资料与方法

1.1 研究对象 患者入选标准:所有患者术前常规行前列腺磁共振(MRI)、肛门指检以及前列腺特异性抗原(prostate specific antigen, PSA)检查诊断为BPH,有明确手术指征,患者术后病理均确诊为BPH。本组仅选取年龄为60~75岁患者,同时不合并尿路感染、膀胱结石、膀胱逼尿肌功能严重损害,血常规、肝功生化、凝血功能正常,对血凝酶类药物无过敏史;高血压患者血压控制在160/90 mmHg以下,同时排除既往心肌梗死、不稳定心绞痛、血栓性静脉炎、血栓形成等病史以及术前服用阿司匹林或非那雄胺(保列治)的患者。此外,所有患者围手术期未经静脉途径使用止血药物。术前采用MRI测量并计算前列腺体积, MRI长椭圆体积计算法 $V = \pi/6 \times \text{上下径} \times \text{左右径} \times \text{前后径}$ ^[7],选取前列腺体积为50~90 cm³的患者。为避免手术造成的偏倚,手术医生由年资和技术水平相近者担任。采用前瞻性随机分组对照的方法。通过以上条件对2010年3月~2012年3月入住山东大学附属省立医院泌尿外科的BPH患者进行严格筛选,最终将69例患者TURP术后随机分入膀胱灌注组20例、膀胱冲洗组23例和对照组26例。

1.2 治疗方法 TURP术中膀胱颈、前列腺窝创面严密止血,并行耻骨上膀胱造瘘术,尿道内留置F22 Foley三腔尿管,气囊注水30~40 mL;手术后确认膀胱内无组织碎屑、血块残留,尿道口系纱布轻度牵拉导尿管压迫前列腺窝6~12 h后解除纱布牵引。术后立即经三腔尿管侧孔给予生理盐水持续膀胱冲

洗,冲洗装置悬挂高度距膀胱平面高出约60 cm,冲洗速度根据引出尿液的颜色及时调整,在保证引出尿液通畅的前提下,采用最低的冲洗速度,停止膀胱冲洗的指征为冲洗速度 $\leq 15 \sim 30$ 滴/min时,冲洗液澄清或轻微淡红色^[8]。2个实验组均从术后第1天开始局部加用蛇毒血凝酶(巴曲亭,蓬莱诺康药业,1U/支,生产批号:1101142)。膀胱灌注组,将蛇毒血凝酶6U加入生理盐水60 mL经侧孔灌注膀胱,保留20 min后排出,之后继续常规冲洗2次/d,共3 d。膀胱冲洗组,将蛇毒血凝酶10U加入生理盐水100 mL后经三腔导尿管侧孔行持续膀胱冲洗,之后仍继续换用常规冲洗2次/d,共3 d。对照组,仅行生理盐水持续膀胱冲洗。

1.3 观测指标 抽血检查术前及术后第3天所有患者凝血功能(凝血酶原时间、部分凝血活酶时间及D-二聚体)、肝肾功能及电解质,记录术后患者是否出现血栓或其他不适症状以及并发症。术后前3天每天收集膀胱冲洗引出液置于预先放入1 000 U肝素的容器中混匀,参考文献[9]的方法采集标本送检验科,使用血红蛋白测定仪(日本 Sysmec, XE-2100)氰化高铁血红蛋白分光光度法测定膀胱冲洗引出液及外周静脉血的血红蛋白浓度从而计算出出血量。若膀胱冲洗引出液内含有血凝块,过滤后作为全血测量,计入总出血量,计算公式:出血量(mL) = 膀胱冲洗引出液血红蛋白浓度(g/L) × 膀胱冲洗引出液量(mL) / 外周静脉血液血红蛋白浓度(g/L)。计算得出所有患者术后前3天总出血量以及每天的出血量。

1.4 统计学处理 采用SPSS 16.0统计软件包进行统计学分析,采用方差分析(one-way ANOVA)和独立t检验对比组间数据。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者一般临床资料 见表1。69例患者完成了本次研究,3组的年龄、前列腺体积、手术时间比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。对比3组患者术前及术后第3天凝血功能(凝血酶原时间、部分凝血活酶时间及D-二聚体)、肝肾功能及电解质,均

未出现明显相关临床意义的异常改变。灌注组及冲洗组患者未见血栓形成或其他全身不适症状。

表1 3组患者一般临床资料

组别	年龄(岁)	前列腺体积 (V/cm^3)	手术时间 (t/min)
灌注组	68.8 ± 3.7	73.9 ± 9.0	63.7 ± 10.6
冲洗组	67.6 ± 4.1	75.0 ± 10.7	64.2 ± 13.6
对照组	66.0 ± 4.6	70.3 ± 10.4	61.6 ± 9.7
<i>P</i>	0.172	0.372	0.722

2.2 3组患者术后前3d每天出血量及总出血量见表2。对比术后第1天出血量,灌注组及冲洗组出血量较对照组减少,其中灌注组与对照组比较差异有统计学意义($P < 0.05$),而冲洗组出血量的减少与对照组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。灌注组和冲洗组术后第2天和第3天出血量较对照组均明显减少($P < 0.05$)。灌注组和冲洗组患者术后前3天总的出血量较对照组均显著减少。灌注组和冲洗组的前3天总出血量和每天出血量之间对比差异无统计学意义($P < 0.05$)。其中,灌注组中有2例患者因蛇毒血凝酶膀胱保留灌注后出现了血凝块而短暂堵塞尿管的情况,发现后均通过生理盐水无菌注射器抽吸去除血凝块,而且期间因保留耻骨上造瘘管引流通畅,因此并未发生膀胱过度充盈以及继发二次出血的情况。

表2 3组患者术后3d出血量比较(V/mL)

组别	第1天	第2天	第3天	前3天
灌注组	58.7 ± 28.7 [#]	21.1 ± 15.2 [*]	10.1 ± 7.2 [*]	90.1 ± 32.3 [*]
冲洗组	66.7 ± 25.1	26.6 ± 13.9 [*]	11.8 ± 8.4 [*]	98.5 ± 35.2 [*]
对照组	77.2 ± 28.5	43.1 ± 18.3	22.0 ± 13.0	143.7 ± 50.1

* $P < 0.01$,[#] $P < 0.05$ vs 对照组。

3 讨论

TURP术中难以完全确切止血,TURP术后前列腺创面出血是最常见的术后症状或并发症,因此如何止血是临床医师关注热点,通过减少术后出血可以保持膀胱引流的通畅,降低术后感染的发生率和继发二次出血的风险,从而减少膀胱冲洗液需要量和术后输血量^[9]。

研究表明,术前口服保列治可减少TURP围手术期出血量^[10],近期的研究也提示静脉应用止血药或雌激素可降低TURP围手术期出血^[2,11]。其中丘少鹏等^[11]通过多中心随机研究结果提示,术后静脉全身应用氨甲环酸能够安全有效地减少前列腺切除术后创面出血或渗血,但也有研究认为前列腺手术

本身可导致患者凝血机制紊乱^[12],全身用药对于TURP患者存在较大隐患^[13]。因为BPH患者多为老年人,术前禁食,术中组织血管壁损伤和前列腺内纤维蛋白溶酶入血,术后卧床、肢体活动减少和应用止血药物,均使患者术后血液处于高凝状态;麻醉时血管扩张、术中大量输液和冲洗液吸收,则降低血液黏度^[14]。同时高龄患者常合并心脑血管疾病,高凝状态又可增加血栓性疾病的发生,研究发现TURP术后深静脉血栓发生率约为0.5%~4.1%^[15]。因此,围手术期选择止血药物时还要考虑对患者全身凝血、纤溶功能的影响,所以近年也不断有研究尝试通过局部治疗给药的方式减少前列腺切除术围手术期的出血,如前列腺局部给予血管加压素以及局部应用纤维蛋白凝胶或者石炭酸等^[2]。

蛇毒血凝酶是从巴西矛头蝮蛇毒中提取的酶性止血剂,能明显缩短出血时间,减少出血。其作用机制是在血管损伤部位组织因子高表达,与活化凝血因子VII结合,使凝血酶原激活物活化,再使凝血酶活化。在活化的凝血酶的持续作用下,血管破损口处的可溶性纤维蛋白I单体(FIm)聚合成纤维蛋白I多聚体(FIp),后者能促进血管破损处的血小板聚集,从而促进血管破损处的初期止血效应。同时FIm在凝血酶的作用下降解,释放出纤维蛋白肽B,从而生成可溶性纤维蛋白II单体,后者在凝血因子VII及 Ca^{2+} 的作用下交联聚合成难溶性的纤维蛋白丝,形成血栓起止血作用。虽然静脉应用蛇毒血凝酶的疗效已经肯定,但也仍存在着因静脉用药而可能出现的过敏或者血栓形成不良反应的可能^[16-17]。最近,已有学者报道了蛇毒血凝酶术中局部给药作用于创面促进止血的研究^[6]。其中Tang等^[18]报道了通过B超引导下经皮穿刺注射蛇毒血凝酶的方法治疗肝脏外伤出血的研究,其作用机制即药物可直接作用于肝病灶创面,结果提示局部应用蛇毒血凝酶可显著减轻肝脏外伤出血量,且该方法安全、容易实施。本研究之前,也有术中静脉给药减少TURP术中出血及手术时间的研究,报道取得了较好的效果^[19]。本研究结果显示,蛇毒血凝酶膀胱保留灌注与持续冲洗对TURP术后前列腺创面止血具有肯定疗效,且并未发现患者因局部应用蛇毒血凝酶而出现明显不适与并发症。为了使结果可靠,本次研究采用前瞻性随机对照的方法,避免了其他影响TURP出血主要相关因素对本研究的干扰,如患者年龄、血压、前列腺体积、手术时间、尿路感染、术前应用保列治以及抗凝药物(阿司匹林)等^[2]。

本研究除了术后立即临时牵拉尿管压迫创面,

并未全身静脉或口服应用其他止血类药物,仅采用蛇毒血凝酶从局部给药后作用于术后前列腺创面,使其与创面直接接触止血,与对照组相比取得了很好的减少术后出血的效果。虽然膀胱保留灌注与膀胱冲洗的止血效果没有显著性统计学差异,但发现前者局部止血效果可能因与创面接触更充分而优于后者。本组中有2例患者因局部创面出血较多,应用蛇毒血凝酶保留灌注后出现了血块凝结并堵塞导尿管的现象,但经尿管生理盐水加速冲洗以及注射器抽吸后均使导尿管引流通畅。但当创面出血量较大时,蛇毒血凝酶局部应用也可能继发膀胱血凝块充填,阻塞导尿管并引发膀胱充盈痉挛,如果处理不及时也有可能继发出血,并进一步加重病情。此外,本组也对比了所有患者术前和术后的血液凝血功能、肝肾功能检查指标,未发现局部蛇毒血凝酶用药对全身系统性的不良影响,也未观察到其他不良反应或者并发症,进一步证实了创面局部应用蛇毒血凝酶止血的安全性。

综上所述,蛇毒血凝酶局部应用能有效减少BPH患者TURP术后创面出血,且该方法安全性高,不会增加术后血栓形成等并发症的风险。但是,本研究为首次对蛇毒血凝酶膀胱灌注和冲洗对TURP术后止血疗效的观察,此后有必要对蛇毒血凝酶局部应用的指征、时间、剂量做进一步探讨。

参考文献:

- [1] Borborglu P G, Kane C J, Ward J F, et al. Immediate and postoperative complications of transurethral prostatectomy in 1990s[J]. J Uro, 1999, 162(4): 1307-1310.
- [2] Rannikko A, Pétas A, Taari K. Tranexamic acid in control of primary hemorrhage during transurethral prostatectomy[J]. Urology, 2004, 64(5): 955-958.
- [3] 甘国胜,王庆利,吴明春,等. 巴曲亭在神经外科手术后止血作用的临床研究[J]. 中国临床神经外科杂志, 2005, 10(4): 257-258.
- [4] 卢海武,林少芒,邵子力,等. 巴曲亭-蛇毒血凝酶在普通外科手术中的应用研究[J]. 血栓与止血学, 2003, 9(1): 18-20.
- [5] 朱明炜,曹金泽,贾振庚. 蛇毒凝血酶在腹部手术中的止血作用和对凝血功能的影响[J]. 中华外科杂志, 2002, 40(8): 581-584.
- [6] 刘洪,何洪波,伍静,等. 局部使用巴曲亭在痔术后出血中的应用[J]. 现代预防医学, 2011, 38(17): 3612-3613.
- [7] 胡勤勇,毛国庆,王观法,等. 前列腺及其病变的MRI检查[J]. 国外医学·泌尿系统分册, 1995, 15(4): 156-159.
- [8] 解丹,郑瑾苏. 两种膀胱冲洗液温度对经尿道前列腺电切术后出血和膀胱痉挛的影响[J]. 中华护理杂志, 2011, 46(4): 334.
- [9] Porte R J, Leebeek F W. Pharmacological strategies to decrease transfusion requirements in patients undergoing surgery[J]. Drugs, 2002, 62(15): 2193-2211.
- [10] Donohue J F, Sharma H, Abraham R, et al. Transurethral prostate resection and bleeding: a randomized, placebo controlled trial of the role of finasteride for decreasing operative blood loss[J]. J Urol, 2002, 168(5): 2024-2026.
- [11] 丘少鹏,吴荣佩,高新,等. 氨甲环酸减少前列腺切除术后出血的多中心随机研究[J]. 中华泌尿外科杂志, 2005, 26(5): 305-307.
- [12] Ziegler S, Ortu A, Reale C, et al. Fibrinolysis or hypercoagulation during radical prostatectomy? An evaluation of thrombelastographic parameters and standard laboratory tests[J]. Eur J Anaesthesiol, 2008, 25(7): 538-543.
- [13] 赵鑫,毛淑芝,王志刚,等. 蛇毒血凝酶对胸科手术患者凝血功能及血栓前状态的影响[J]. 山东大学学报:医学版, 2005, 43(2): 174-175.
- [14] 杜中东,欧阳静萍,董建成,等. 前列腺电切术(TURP)中注射用血凝酶对凝血功能的影响[J]. 数理医药学杂志, 2005, 18(6): 567-569.
- [15] 江玮. 前列腺切除术后深静脉血栓形成的原因及防治(附13例报告)[J]. 心血管康复医学杂志, 2004, 13(6): 575-576.
- [16] 李娜,陈良. 巴曲亭致全麻患者过敏性休克1例[J]. 临床麻醉学杂志, 2006, 22(4): 246.
- [17] 王睿,方翼,裴斐. 静脉注射尖吻蝮蛇血凝酶I期临床耐受性研究[J]. 中国药学杂志, 2005, 40(2): 131-134.
- [18] Tang J, Lv F, Li W, et al. Contrast-enhanced sonographic guidance for local injection of a hemostatic agent for management of blunt hepatic hemorrhage: a canine study[J]. AJR Am J Roentgenol, 2008, 191(3): 107-111.
- [19] 龙建华,欧阳骏,丁翔,等. 血凝酶在前列腺增生电切术中止血效果及安全性研究[J]. 河北医药, 2010, 32(8): 912-913.

(编辑:刘霞)